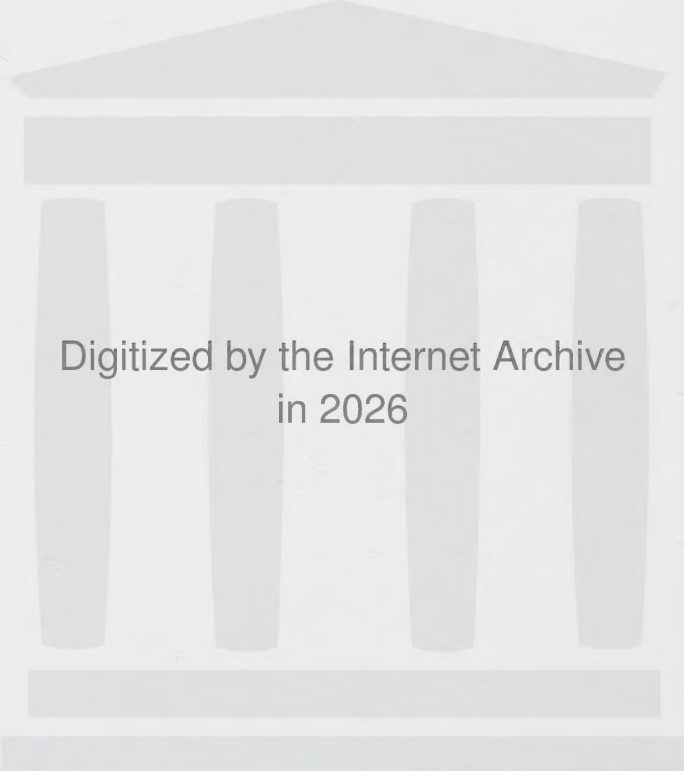


DIE PRIMÄRE HÄMOCHROMATOSE UND DER BRONCEDIABETES

Eva Hoffmann

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0128

DIE PRIMÄRE HÄMOCHROMATOSE UND DER BRONCEDIABETES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Eva Hoffmann
aus Essen

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. STEIGERWALDT
Mitherberichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 10. 1964



Herrn Professor Dr. Dr. F. STEIGERWALDT

in Dankbarkeit und Verehrung gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. DIE HÄMOCHROMATOSE

1. H. -chr. - Geschichte
2. H. -chr. - Definition und heutige Einteilung

II. DIE PRIMÄRE HÄMOCHROMATOSE

1. a) Klinik
b) Pathologie
c) Therapie
2. Das Problem der Hämochromatose: Der gestörte Eisenstoffwechsel
 - a) Der normale Eisenstoffwechsel
 - b) Der gestörte Eisenstoffwechsel

III. DER BRONCEDIABETES

- a) Ursache
- b) Manifestation
- c) Verlauf

IV. ZUSAMMENFASSUNG

I. DIE HÄMOCHROMATOSE

ad 1) Zur Zeit wird angenommen, daß die erste Beschreibung des Broncediabetes aus dem Jahre 1865 stammt und von Trousseau¹ gegeben wurde. Er schildert den Fall eines 28 jährigen Diabetikers als "Broncediabetes". Troisier² beschrieb 1871 einen ähnlichen Fall. 1862 stellten Hanot und Chauffard³⁺⁴ zwei weitere Fälle vor, wobei sie das Syndrom der hypertrophischen Lebercirrhose, Diabetes mellitus und Melanodermie als "Cirrhose pigmentaire dans le Diabète bronzé" bezeichnen, eine Namensgebung, die auch weiterhin in der französischen Literatur beibehalten wurde.

Dagegen hat sich seit v. Recklinghausen⁵ 1889 im deutschen Schrifttum der Begriff "Hämochromatose" eingebürgert, worunter eine Lebercirrhose und Diabetes mellitus bei krankhaft hoher Eisenspeicherung in den verschiedensten Organen und der Haut verstanden wurde. Als durch Eppinger⁶ das Krankheitsbild unter die Thesaurismosen eingereiht wurde, stand die krankhaft vermehrte Eisenspeicherung im Vordergrund der Betrachtung, und wurde als wesentlichste Krankheitsursache angesehen.

Der größte Fortschritt in der Auffassung des Krankheitsbildes geschah, als 1935 Sheldon⁷ in seiner Arbeit, zusammengestellt aus 311 Fällen der Weltliteratur, zu dem Schluß kam, daß es sich bei dem Geschehen um eine angeborene Stoffwechselstörung handele.

Sheldon schätzte die gesamte Menge des im Körper des Hämochromatose - Patienten abgelagerten Eisens auf über 40 g. Er folgerte, daß wenn, wie man gemeinhin annahm, die Hämochromatose nach ihrer Entdeckung etwa 5 Jahre Lebenserwartung hat, täglich ca. 20 mg Eisen retiniert werden müßten, um in dieser Zeit die oben genannte Menge abzulagern. Da das jedoch unmöglich ist, da bereits ca. 10 mg mit der täglichen Nahrung selbst aufgenommen werden, folgerte er, daß man wohl mit wesentlich geringeren Mengen Eisen, die täglich zur Resorption kommen, rechnen mußte, und daher der Beginn der Erkrankung wahrscheinlich um 40 - 50 Jahre zurückdatiert werden muß, d. h. , daß es sich wahrscheinlich um eine angeborene Stoffwechselstörung handelt.

Der Gedanke des "inborn error of metabolism" wurde im Laufe der folgenden Jahre von den verschiedensten Wissenschaftlern geprüft, und scheint heute allgemein anerkannt. Es wird nötig sein, später nochmals eingehend darauf zurückzukommen, jedoch erscheint es zunächst nötig, die heute gebräuchliche Nomenklatur in ihrer Differenzierung klarzulegen.

ad 2) Am einfachsten geschieht das wohl, wenn man sich der Definition von Heilmeyer und Wöhler⁸ anschließt, und "zwischen der primären idiopathischen Hämochromatose, und den sekundären Hämochromatosen, bei denen das selbe

Krankheitsbild durch klar definierte Noxen, oder als Folge anderer Erkrankungen hervorgerufen wird, unterscheidet" (Stene auch S. M. Scollin und U. Schneider¹⁶).

Von H. Kalk wurde 1903 die Bezeichnung Siderophilie für die primäre Hämochromatose vorgeschlagen, eine Bezeichnung, die weder über die Ätiologie der Erkrankung etwas besagt, noch irreführt, sondern nur ausdrückt, daß eine besondere Eisenavidität des Organismus besteht. Beide Bezeichnungen sind heute gebräuchlich, doch wird im ausländischen Schrifttum die Bezeichnung primäre Hämochromatose bevorzugt, sodaß sie auch hier der Einheitlichkeit halber benutzt wird.

Unter der primären Hämochromatose versteht man heute eine, aller Wahrscheinlichkeit nach angeborene Erkrankung, - inborn error of metabolism -, der eine unphysiologische Eiseneinfuhr und Eisenspeicherung zu Grunde liegt.

Über die besondere familiäre Häufung haben verschiedene Autoren berichtet, als erster beschrieb 1922 Frisch⁹ eine Familie, in der drei Brüder an Hämochromatose erkrankt waren. Wegener¹⁰ berichtete 1927 über eine Familie, in der neben zwei H.-chr. -kranken Brüdern, gehäuft Leberleiden und Hautpigmentierungen vorkamen. Sheldon⁷ 1935 erwähnt weitere Fälle. Weitere Beobachtungen stammen von Boulin, Bamberger, Piette und Demanche¹¹, Harvier, di Mattéo und Devill¹² (1947), Finch und Finch¹³, Debré, Dreyfus und Schapira¹⁴, Heilmeyer und Wöhler¹⁵, Kalk¹⁶ und W. Rogers jun.¹⁷.

Von besonderer Bedeutung waren Beobachtungen über Erkrankungen einiger Zwillinge, welche von den Autoren Laferre, Nun und Aubry¹⁸ (sie konnten bei einigen Zwillingenbrüdern bereits im Alter von 19 Jahren Bronzediabetes nachweisen), Lawrence¹⁹ und Löhr²⁰ gemacht werden konnten.

Unter den sekundären Hämochromatosen stehen nach Heilmeyer⁸ die Erkrankungen der Leber ursächlich im Vordergrund. Voraussetzung ist selbstverständlich, daß die Lebererkrankung eindeutig vor dem Beginn der H.-chr. vorgelegen hat, da diese selbst ja eine Leberschädigung zur Folge hat.

An erster Stelle der Leberschäden steht der durch Alkoholabusus, Heilmeyer fand unter 1500 H.-chr. -fällen 25,8 % mit Alkoholanamnese, eine Zahl, die sich ungefähr mit der anderer Autoren deckt. Teilweise wurden jedoch noch wesentlich höhere Prozentsätze angegeben (Posternak²¹ = 58 %).

Schwermetallintoxikationen, welche ebenfalls über den Weg der Leberschädigung zur H.-chr. führen können, spielen eine untergeordnete Rolle.

Viel häufiger wurde als erstes Moment der Leberschädigung eine Hepatitis eruiert (Heilmeyer⁸ = 15 %, Kalk²², Rübsaamen²³). Auch als Nachwirkung chronischer Hungerzustände, - chronischen Eiweißmangels -, kann es zur sekundären H.-chr. kommen (Gilman und Gilman²⁵, Wepler und Opitz²⁶, Kalk²⁷, Hess²⁹).

Eine besondere Form bei Weintrinkern beschreibt Aron²⁴ (Wein enthält z. T. ca. 8 - 26 mg O/oo Eisen).

Als weitere Ursachen der sek. H-chr. sind noch zu erwähnen: 1. Gehäufte Transfusionen, sowie 2. verschiedene Anaemieformen.

Bei der Transfusionssiderose, bei Transfusion von 15 L Blut werden ca. 7 g Eisen zugeführt, wird annähernd das gesamte Eisen retiniert. Zum Unterschied zur prim. H-chr. findet man hier die Eisenablagerung vor allem in der Milz, als dem Ort der hauptsächlichlichen Erythrocytenzerstörung. Zahlreiche Beobachtungen existieren: (Aufderheide³⁰, Block³¹, Bousser³², Brasseur³³, Cottier³⁴, Nay³⁵, Norris³⁶, Platzer³⁷, Schwartz u. Blumenthal³⁸) nach Heilmeyer⁸.

Von den verschiedenen Anaemieformen, bei denen es zu Eisenstoffwechselstörungen kommen kann, haben in den letzten Jahren, die von Heilmeyer erstmals einheitlich zusammengefaßten sideroachrestischen Anaemien zunehmend an Bedeutung gewonnen. "Bei diesen idiopathischen und sekundären Anaemieformen, welche auf einer Verwertungsstörung des Eisens beruhen, kommt es auch ohne jede Bluttransfusion zu einer gesteigerten Ablagerung des Eisens in allen Parenchymorganen bis zum vollendeten Bilde der H-chr. mit Lebercirrhose und Diabetes mellitus." Heilmeyer⁸. Die Siderose der Leber ist obligat und meist sehr hochgradig. Die Unfähigkeit, das Eisen in das Protoporphyrinmolekül einzubauen, führt zur Überschwemmung aller Organe mit Eisen. Es wird angenommen, daß der Hb-Mangel an sich, weniger die Anaemie, den Reiz zur ständig weiterlaufenden Eisenresorption bildet. Die Gefahr der Erkrankung liegt jedoch nicht in der Anaemie, sondern in der sek. H-chr. und ihren Folgen.

II. DIE PRIMÄRE HÄMOCHROMATOSE

ad 1 a) Die führenden Symptome der prim. H-chr. sind: 1. rauchgraue Pigmentierung der Haut, 2. Lebercirrhose, 3. Diabetes mellitus; Hauptleitsymptom des Klinikers ist der erhöhte Serum - Eisenspiegel.

Die Pigmentierung der Haut, - nach Sheldon⁷ in 80 % der Fälle -, meistens das am frühesten wahrnehmbare Symptom, beginnt in der Haut am Nagelbett von Finger- und Zehennägeln. Später finden sich Pigmentanhäufungen vor allem im Gesicht, an den Streckseiten der Unterarme, in Hautfalten und, jedoch geringer als beim Morbus Addison, an den Schleimhäuten. (Sheldon⁷ sah Schleimhautpigmentierung in 17 %, Finch u. Finch¹³ in 10 - 15 % ihrer Fälle.) Eine Pigmentierung der Brustwarzen, wird im Gegensatz zum Morbus Addison nicht beschrieben.

Erst einige Jahre später kommt es zum Vollbild der hypertrophischen Lebercirrhose. Das Organ ist auffallend groß und hart, anfallsweise auftretende, heftige Schmerzen treten auf; im Spätstadium kann es zu Ascites- und Ösophagusvarizenbildung kommen. Auch die Milz ist in der Regel vergrößert.

Erst im Laufe weiterer Jahre entwickelt sich der Diabetes mell., der sich, wenn voll ausgebildet, bei stark schwankendem Blutzuckerspiegel durch schlechten Ausgleich zwischen excessiver Hyperglykaemie und Hypoglykaemien auszeichnet. Diabetische Spätschäden werden, wenn auch selten, beobachtet, da der auftretende Diabetes mellitus bereits den Eintritt in das Endstadium der Krankheit bedeutet. Jedoch sind auch hiervon einige Fälle beschrieben; Hudson⁴⁴ berichtet vom Vorliegen einer diabetischen Retinopathie (Mikroaneurismen und Hämorrhagien) bei einem Mann mit H-chr. und Diabetes mell., der bereits 16 Jahre bekannt ist. Marble und Steinke⁴⁵ berichten von zwei eigenen Fällen, die Diabetesdauer betrug auch hier 17 bzw. 20 Jahre. (S. a. Becker u. Miller⁴⁶).

Die Lebenserwartung beträgt heute ungefähr nach Auftreten der Melanodermie 21 Jahre, der Lebercirrhose 12 Jahre, des Diabetes mell. 4 Jahre (Handbuch der inn. Med. Bd. II). Sheldon⁷ fand den Diabetes mell. in 80 % der Fälle, Markoff und Kaiser⁴³ beschreiben sein Auftreten nur in 20 - 50 %. Auffallend ist, daß zu Zeiten Sheldons die Lebenserwartung nach Auftreten des Diabetes mell. nur mit 18 Monaten angegeben war.

Weiterhin auffallend bei der Erkrankung, die in 83 % Männer (Erkrankungsalter durchschnittlich im 4. - 5. Lebensjahrzehnt) und nur in ca. 15 % Frauen, und dann erst nach Eintritt des Klimakteriums, - man nimmt an, daß sie durch Menstruation und eventuelle Geburten vor der Eisenüberladung des Organismus geschützt sind -, befällt, ist eine Gonadeninsuffizienz (Hodenatrophie und Impotenz, Verschwinden der Behaarung in den Achselhöhlen und der Genitalgegend bei erhaltenem Kopfhaar).

Häufige Todesursache, noch vor dem Tod an den Folgen der Lebercirrhose oder im Koma diabeticum, ist eine durch Myocardfibrose bedingte Herzinsuffizienz mit

Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen. Der Tod tritt durch akutes, bzw. rasch fortschreitendes Rechtsversagen (Tucker³⁹) ein. Das EKG zeigt Veränderungen der T-Zacke (Swan⁴⁰, Levin⁴¹).

Die Abwehrkraft des Kranken gegen Infektionen ist gering. Nach Beobachtungen von Kalk entspricht die auffallende Asthenie nicht immer der Schwere der Erkrankung. Fieber kann seiner Ansicht nach durch Hämosiderose des Zwischenhirns ausgelöst werden.

Klinisch - chemisch steht, wie bereits anfangs erwähnt, der erhöhte Serumeisenspiegel (Norm 80 - 120 %) im Vordergrund. Die Eisenbindungskapazität des Serums, die normalerweise 320 % beträgt, ist herabgesetzt. Nach Wildhirt⁴² ist "die Herabsetzung der Eisenbindungskapazität ein sehr verlässliches Zeichen, auch bei Abortivformen und bei "klinisch gesunden" Angehörigen von Siderophiliefamilien". Die Eisenabwanderungsgeschwindigkeit aus dem Plasma, die normalerweise 60 Min. beträgt, ist verlangsamt; der Plasmaeisen-Turnover, als Größe des Eisenumsatzes im Plasma pro Zeiteinheit, mit einem Normalwert von 30 mg/die erhöht (Markoff u. Kaiser⁴³). Die Funktionsdiagnostik mit radioaktivem Fe⁵⁹ erlaubt heute auch auf diesem Wege die Frühdiagnose, besonders in H-chr. - belasteten Familien (Brunner, Frick, Hitzig und Stauffer⁴⁷).

Auffallend im Verlauf der Erkrankung ist, daß die Leberfunktionsproben lange Zeit unauffällig bleiben. Als empfindlichsten Test geben Marble und Steinke⁴⁵ die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase an. Häufig findet sich noch eine Bromsulphaleinretention und eine leichte Bilirubinerhöhung im Serum. Die chemischen Befunde der prim. H-chr. weichen auf jeden Fall deutlich vom morphologischen Befund ab, nicht dagegen bei dem Teil der sek. H-chr., bei dem die Leberschädigung Voraussetzung für die Ausbildung der H-chr. ist.

Im Verdachtsfall kann auch die latente Zuckerstoffwechselstörung durch den Belastungsversuch nach Staub - Traugott evtl. nach vorheriger Prednisongabe nachgewiesen werden. Beweisend ist nach Labhart⁵¹ auch der Nachweis von Hämosiderin und Hämfuscin in einem excidierten Hautstück, nicht aber ihr Fehlen. Marble und Steinke⁴⁵ führten die Hautbiopsie vor allem in den Fällen durch, in denen die Leberbiopsie nicht ratsam erschien.

Gelegentlich lassen sich auch bei der Schleimhautbiopsie des Magens Eisenablagerungen erkennen.

Zusammenfassend rekapituliert stellt sich das Krankheitsbild nach Einteilung von Heilmeyer demnach folgendermaßen dar: Zu den Symptomen erster Ordnung gehören: Lebercirrhose, Pankreascirrhose, Myocardschaden, Hautpigmentation, endokrine Organschäden; aus ihnen leiten sich die Symptome zweiter Ordnung ab: Dekompensierte Lebercirrhose mit portaler Hypertension, Diabetes mell., Herzinsuffizienz mit Reizleitungs- und Reizbildungsstörungen, schockartiger Blutdruckabfall mit Oberbauchschmerzen (sog. Ferritinschock), Nebenniereninsuffizienz, Hypothyreose, Hypogenitalismus und pluriglanduläre Insuffizienzzeichen.

ad 1 b) Die pathologische Anatomie

Leber: bei der Laparoskopie läßt sich makroskopisch in fortgeschrittenen Fällen eine typische schokoladebraune Färbung der Leberoberfläche mit feiner gleichmäßiger Höckerung erkennen. Es handelt sich meistens um eine hypertrophische periportale Cirrhose oder um eine Laennec'sche Cirrhose; bei beiden Formen mit zusätzlicher Einlagerung von Hämosiderin und eisentremem Hämo-fuscin (identisch mit Ceroid) (Labhart⁵¹). Der Hämosiderinnachweis erfolgt mit der Eisentärbung mit Berliner Blau, wobei sich zeigt, daß die Pigmentation von der Läppchen-peripherie zu Zentrum hin fortschreitet. Wildhirt⁴² u. Zimmermann⁵². Hämosiderin wird vorwiegend in den Parenchymzellen und den Zellen des reticulo-endothelialen Systems abgelagert (Kupfer'sche Sternzellen). Hämo-fuscin vorwiegend in der glatten Muskulatur. Wildhirt⁴² beschreibt die Eisena-b-lagerung im Leberzellausstrich in "typischer Haubenform" um den Zellkern herum. Infolge des Parenchymschwundes kommt es zu bindegewebigem Ersatz mit darin enthaltenem Eisenpigment.

Auffallend ist die von vielen Autoren beschriebene hohe Prozentzahl von primärem Lebercarcinom. Die Angaben schwanken zwischen 12 - 16 % entgegen 4,1 % bei gewöhnlicher Lebercirrhose. Wildhirt⁴², Marble u. Steinke⁴⁵, Stauffer⁵⁷, Kaik²².

Auch das Herz zeigt sich makroskopisch rostbraun verfärbt. Vorwiegend der rechte Ventrikel und die Hohlvenen sind dilatiert. Manchmal finden sich nach Saphir⁵⁸ kleine Wandthromben. Mikroskopisch beschreibt er: 1. verschiedene degenerative Veränderungen bei Ablagerung von feinem staubartigen, eisernhaltigen Pigment, 2. interstitielles Ödem, 3. mehr oder minder ausgeprägte Fibrose.

Auch hier wird das Pigment direkt um den Kern liegend beschrieben. die hauptsächliche Ausbreitung läuft in der Längsachse der Myocardfasern. Keschner⁵⁴ fand einen 2 - 19 mal größeren Eisengehalt als bei normalen Herzen.

Im Pankreas erfolgt die Ablagerung eisenhaltigen Pigmentes ebenfalls im Parenchym. Die daraus resultierende Pankreastibrose scheint mit der Schwere des Diabetes mell. nicht parallel zu laufen (Labhart⁵¹). Im übrigen werden nur bei Dennig⁵⁵ exokrine Insuffizienzzeichen beschrieben, die angeblich in 50 % zu Pankreasdyspepsien führen.

Laut Hedinger⁵⁶ läuft auch die Beziehung zwischen Pigmenteinlagerung und Atrophie der übrigen endokrinen Organe nicht parallel.

Die Braunfärbung der Haut endlich resultiert nicht allein aus Fe - haltigen Pigmentablagerungen, sondern vorwiegend aus begleitendem Melaninpigment (Sheldon⁷ u. a.).

ad 1 c) Die Therapie der Hämochromatose

Bis vor kurzer Zeit war die Therapie der Erkrankung äußerst eingeengt. Man mußte sich darauf beschränken, zu versuchen das Fortschreiten der Lebercirrhose zu verhindern, sowie eine möglichst gute Einstellung des Diabetes mell. zu erreichen.

Neben der Insulintherapie stand die Diätüberwachung im Vordergrund. Das einzig wirksame Vorgehen um die bereits vorhandenen großen Eisendepots zu entleeren, waren zunächst täglich, später wöchentlich durchgeführte Aderlässe von ca. 500 ccm Blut, wobei es jeweils zu einem Verlust von 200 - 250 mg Fe kam. Die Blutentnahmen wurden bis zu einem Hb von 11,0 g% durchgeführt, wenn erforderlich mit anschließender Plasma-Reinfusion. Es gelang teilweise auf diese Weise das Krankheitsgeschehen für Jahre stationär zu halten. Die Aderlaßtherapie geht auf Veröffentlichungen von Balfour⁵⁸ (1942), Granick⁵⁹ (1949) sowie bedeutend auf Davis und Arrowsmith⁶⁰ (1952) zurück. Auch Kalk, Borchers und Wildhirt⁶¹ berichteten 1958 über weitere Fälle und Kreyden⁶² aus dem Kalk'schen Krankengut zusammenfassend über insgesamt 23 Fälle. Danach ist es in bisher 6 der 23 Fälle gelungen, die Leber völlig siderinfrei zu machen. (Um bei den häufigen Aderlässen eine ausreichende Blutneubildung zu erreichen, ist der Organismus gezwungen, auf die Eisendepots zurückzugreifen, die auf diese Weise langsam entleert werden.)

Allerdings eignen sich nach Wildhirt⁴² zur Aderlaßtherapie, - in diesen Fällen Dauertherapie -, nur solche Patienten, deren Leberfunktion und Gesamteiweißgehalt noch ausreichend ist. In diesen Fällen beschreibt er, wie auch schon oben angeführt, gute Erfolge.

Auch Mirouze et al.⁴⁹ aus Frankreich beschreiben an Hand eines Krankheitsfalles, bei dem es zu einer H.-chr. - bedingten Herzinsuffizienz bei einem 34 jährigen Patienten gekommen war, die offensichtliche, rasche Besserung im Anschluß an die Aderlaßtherapie. Nach 1 Monat (2L Blutentnahme) war die vorher digitalis-refraktäre Insuffizienz kompensiert; nach 3 Monaten war eine effektive Heilung zu verzeichnen, die noch nach 2 Jahren bestand. Insgesamt wurden bei 80 Aderlässen ca. 30 L Blut entnommen.

Da jedoch bei der Aderlaßtherapie die weitgehende Krankheitseinsicht des Patienten und eine gewisse charakterlich - willensmäßige Voraussetzung Bedingung sind, wurden bereits seit langem Versuche mit unschädlichen Komplexbildungen gemacht, um auf physiologischem Wege eine vermehrte Ausscheidung zu erreichen. Die ersten Versuche mit EDTA (Äthylendiamintetraessigsäure) und DTPA (Diäthylpentaaessigsäure) hatten sich aus Gründen der Toxizität als nicht optimal gezeigt.

Die Desferrioxamin - B Therapie

Seit jedoch 1960 Bickel, Gäumann, Keller - Schierlein, Prelog, Vischer, Wettstein und Zähler⁶³ aus *Streptomyces pilosus* eine eisenhaltige Substanz, das Ferrioxamin, isolieren konnten, aus der das komplexgebundene, dreiwertige Eisen auf chemischem Wege aus der Verbindung gelöst werden konnte, steht heute eine neue, eisenfreie Verbindung, das Desferrioxamin zur Verfügung, das auf Grund seiner hohen Stabilitätskonstanten = $10^{30,7}$ gegenüber Transferrin = 10^{27-29} (zweites Bindungszen-trum allerdings bei 20^{27}) dem Transferrin Eisen zu entziehen vermag. Es ist der bisher stärkste bekannte Eisenkomplexbildner. Das Desferrioxaminmolekül, -

Molekulargewicht 617 - zur Gruppe der Bidentate gehörend, ist kettenförmig zusammengesetzt aus Essigsäure - Bernsteinsäure und 1 - amino - 2 - Hydroxy - 3 - isopentanol und umschließt das 2wertige Eisenzentrum, das Ferrooxamin B bildend, in oktaedrischer Form. Theoretisch können 100 mg DFO B 3,3 mg Eisen binden.

Unter Verabreichung von 1200 mg DFO i. m. , kann man nach Moeschlin u. Schnider²⁸ beim Gesunden eine tägliche Eisenausscheidung im Urin zwischen 3 - 4 mg erreichen. (Normal 0,5 mg / die und vom Organismus nicht zu tolerieren) Gleichzeitig wird eine vorübergehende Erhöhung der Serumtransferrin - spiegel beobachtet. Die Indikation zur Verabreichung des Medikaments reicht über primäre und sekundäre Hämochromatosen hinaus bis zur allerdings seltenen, echten, mit tödlich verlaufenden Eisenvergiftung. - Als Dosierungsrichtlinie wird von den meisten Autoren die Verabreichung von 3 x 250 mg DFO peroral und 1000 mg i. m. , verteilt auf 2 oder 3 Injektionen, bzw. als i. v. Infusion angegeben. Durch die perorale Verabreichung wird die fortlaufende Eisenresorption des Nahrungs Eisens (ca. 10 - 15 mg tgl.) aus dem Darm verhindert. (Ferrooxamin ist nicht resorbierbar). Der nach i. m. Injektion sich bildende wasserlösliche Ferrooxaminkomplex wird nur durch den Urin, nicht durch die Galle ausgeschieden (Hellmeyer u. Wöhler⁴⁸). Der Urin weist dabei in Abhängigkeit der ausgeschiedenen Menge eine mehr oder weniger starke rötliche Verfärbung auf. Die Ausscheidung liegt mengenmäßig zwischen 50 und 90 mg / die. Die Durchschnittswerte liegen jedoch bei 10 - 20 mg / die. Auffallend ist eine schon nach kurzfristiger Behandlung eintretende subjektive Besserung des Befindens (Wöhler⁴⁸), sowie ein Rückgang des grauen Hauttönungs (Angelino⁶⁷, Frey⁶⁴), solange eine Besserung der klinischen Befunde noch lange nicht zu erwarten ist. Im Ganzen gesehen, handelt es sich auch bei der DFO - Therapie, besonders im Fall der prim. H - chr. um eine Dauertherapie. Eventuell wird sie in Kombination mit der Aderläßtherapie zur zukünftigen Therapie der Wahl. Eine Anaemie während der DFO - Therapie konnte nicht beobachtet werden.

Im Falle der sek. H - chr. , dem eigentlichen Indikationsgebiet der DFO - Therapie, - Aderlässe kommen hierbei ja nicht in Frage -, ist die Eisenelimination nach DFO - Gaben noch überzeugender, weswegen angenommen wird, daß hier das Eisen in einer leichter zu mobilisierenden Form vorliegt (Moeschlin u. Schnider²⁸). Jedoch gelingt das Herauslösen des Eisens aus allen im Körper vorliegenden Eisenproteiden. Die bereits erfolgten fibrotischen Veränderungen der Organe sind jedoch nicht reversibel.

Die Verträglichkeit wird als sehr gut und die Medikation ohne Nebenwirkungen beschrieben (Wöhler⁴⁸, Moeschlin u. Schnider²⁸, Moeschlin⁶⁴). Tripod⁶⁴ prüfte die Komplexbildung mit anderen Metallen und Erdalkalien, fand aber keine Elimination. Nielsen⁶⁵ sowie Frischau u. Schnack⁶⁶ beschrieben unter DFO - Therapie eine etwas vermehrte Calcium Ausscheidung im Urin, sowie einen leicht erniedrigten Ca - Plasmaspiegel, jedoch keine deutlich abnormen Werte. Von Tripod⁶⁴ wurde diese Beobachtung nicht geteilt.

ad 2.) Wie bereits oben gesagt, handelt es sich also bei der prim. H-chr. um ein Leiden, dessen Ursache in dem gestörten Eisenstoffwechsel des Organismus zu suchen ist. Der pathologische Eisenstoffwechsel bildet das zentrale Problem der Erkrankung, die oben beschriebenen Symptome - Ausdrucksform der Erkrankung - sind seine Folgeerscheinungen.

ad 2 a) Der normale Eisenstoffwechsel

Im gesunden Organismus kommen von dem in der Nahrung vorhandenen Eisen täglich maximal ca. 12 - 15 mg zur Resorption, das entspricht ca. 10 % des Angebotes. Die tägliche Ausscheidung im Urin beträgt, wie bereits oben angeführt, ca. 0,5 mg / die. Die weitere Exkretion geschieht durch die Galle in den Stuhl, ist aber minimal. Der tägliche Bedarf liegt beim Mann bei ca. 0,5 - 1,0 mg, bei der Frau bei ca. 1 - 2 mg.

Die Regulierung des Eisenhaushaltes jedoch kann nicht durch vermehrte Exkretion, sondern nur durch Varieierung in der Eisenaufnahme und durch entsprechende Deposition erfolgen. Parenteral zugeführtes Eisen (Transfusionen oder i. v. Injektion) wird fast vollständig retiniert.

Von dem gesamten, im Körper vorhandenen Eisen, ungefähr 5 g, finden sich ca. 66 % im Blut als Hämoglobineisen, ca. 5 - 10 % befindet sich als Myoglobineisen in der Muskulatur, der restliche Anteil, ca. 25 %, ist in Depotorganen (Leber, Milz, Knochenmark) als Ferritin und Hämosiderin gespeichert. Weniger als 1 % liegt nach Angaben von Vahlquist⁷⁰ als Fermenteisen vor (Cytochrom, Katalase, Peroxydase). Bei H-chr. - Kranken kann es jedoch zu einer bis auf das 10fache gesteigerten Speicherung kommen. Die Resorption des Eisens erfolgt z. T. schon im Magen, z. T. auch noch im oberen Jejunum, hauptsächlich jedoch im Duodenum.

Das Eisen wird leichter in Form von Ferrosalzen, als in Form von Ferrisalzen resorbiert. (Leuthardt⁶⁸). Angeblich können im Darm auch Ferrislaze zu Ferrosalzen reduziert werden. Ein Teil des gebundenen Eisens geht dank der hohen Acidität des Magensaftes in Lösung. Die Menge der Eisenresorption hängt normalerweise vom Bedarf des Organismus ab (Whipple⁶⁹). Durch die Verwendung radioaktiven Eisens, es wird das Isotop Fe^{59} mit der Halbwertszeit von 47 Tagen verwendet, läßt sich Aufnahme und Verteilung im Organismus gut beobachten.

Das Blutplasma enthält durchschnittlich 0,1 mg% = 100 % Eisen, in Form des Ferritins (entdeckt 1937 von Laufberger⁷¹ in der Pferdemilz), gebunden an ein spezifisches, im Bereich der β_1 Fraktion liegendes Globulin. (Normalwert beim Mann 100 - 120 %, bei der Frau 80 - 100 %). Es stellt so die Transportform des Metalls, das sogenannte Transferrin dar.

Normalerweise nimmt das Plasmaeisen bis zu 40 % des Sättigungsvermögens des Transferrins in Anspruch. Das Ferritin selbst enthält etwa bis zu 23 % Eisen.

Das Ferritin kann aus Organextrakten leicht durch Fällung mit Cadmiumsulfat in Form gut ausgebildeter octaedrischer, brauner Kristalle erhalten werden. Das Eisen

ist im Ferritin als basisches Ferriphosphat enthalten. Das eisenfreie Protein, das Apoferritin, bildet Kristalle von genau gleicher Form, die jedoch farblos sind. Bisher war es nicht möglich, das Eisen wieder mit dem Apoferritin zu vereinigen (Leuthardt⁶⁸). Bei den üblichen histologischen Färbungen jedoch ist das Ferritin mikroskopisch nicht sichtbar.

Das Ferritin bildet die normale Depotform des Eisens in der Leber. Hämosiderin ist normalerweise nur in geringen Mengen in der Leber vorhanden. Es ist ebenso ein Ferrioxhydrolyrat mit Bindung an eine organische Trägersubstanz, die aus Mucopolysacchariden, Lipiden und ebenfalls einem Eiweißkörper aus der β -Globulinfraktion besteht. Das Eisen liegt hier in einer Konzentration von 20 - 50 % vor (Kalk⁷²). Bei den üblichen histologischen Färbungen (Hämatoxylin-Eosin oder v. Gieson) sieht man es im Mikroskop als braunes, kristallinisches, ziemlich grobkörniges Pigment. Bei der Berliner Blau Reaktion, bei der Ferritin nicht sichtbar wird, tritt es deutlich hervor.

Das zur Blutbildung benötigte Eisen wird im Bedarfsfall aus dem Ferritin wieder in Transferrin übergeführt. Entsprechend der Fähigkeit von Milz und Leber, das Eisen als Ferritin zu fixieren, kann das, bei Zerstörung der roten Blutkörperchen frei werdende Eisen immer wieder zur Hämoglobinsynthese verwertet werden. Es besteht daher im Organismus ein beständiger Kreislauf des Eisens.

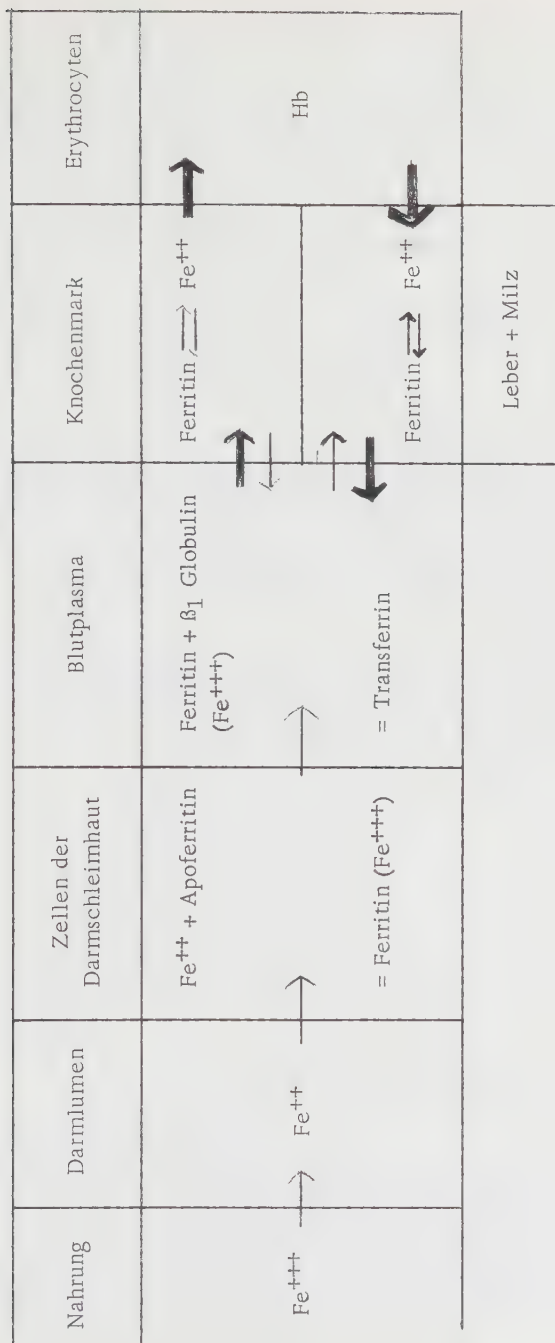
b) Der gestörte Eisenstoffwechsel

Nachdem feststeht, daß der Eisenstoffwechsel nicht wie der Kupferstoffwechsel durch Ausscheidung, sondern einzig und allein durch vermehrte Resorption und anschließende Speicherung reguliert wird, muß im Ablauf des Eisenstoffwechsels der Punkt gesucht werden, an dem die Fehlregulation beginnt, d. h., der Punkt, an dem, nicht wie üblich bei Sättigung des Organismus die Resorption stoppt, sondern an dem über den Bedarf hinaus weiter Eisen resorbiert wird.

Einmal glaubte man mit Granick bereits die Lösung des Problems gefunden zu haben. Granicks "Mucosablocktheorie" besagte, daß mit zunehmender Eisenfüllung des Organismus, in den Duodenal- und Dünndarmzellen das Eisen in Form des Ferritins gespeichert würde, und daß die Ferritinanhäufung in diesen Zellen die weitere Eisenresorption verhindere. Jedoch konnten Heilmeyer, Keiderling und Wöhler¹⁵ auf Grund von Untersuchungen mit radioaktivem Eisen zeigen, daß die Ferritinkonzentration im Dünndarm sowie den anderen Organen einander parallel gehen, d. h., je höher die Ferritinkonzentration in Duodenum und Dünndarm liegt, je mehr radioaktives Eisen wird auch resorbiert. Wenn der Organismus weitgehend mit Eisen gesättigt ist, nimmt die Resorption des radioaktiven Eisens weitgehend ab. Gleichlaufend hierzu vermindert sich die Ferritinkonzentration in Magen, Duodenum und Dünndarm. Damit stand also fest, daß nicht eine hohe Ferritinkonzentration an sich die Ursache für die Verminderung der Eisenresorption darstellt.

Wenn man davon ausgeht, daß die primäre Hämochromatose, als fraglich dominant

SCHEMA DES EISENSTOFFWECHSELS



vererbliches Leiden, einen, mit Ausnahme dieser Erbanlage gesunden Organismus betrifft, darf man zunächst einmal die durch gestörte Lebensfunktion hervorgerufenen Störungen außer Acht lassen. Man wird sich darauf konzentrieren in dem Schema des Eisenstoffwechsels Ansatzpunkte zu finden, die aller Wahrscheinlichkeit nach am ehesten zu der bekannten Störung führen können. Da es sich um eine Resorptionsstörung handelt, liegt es nahe am Ort und im Vorgang der Resorption also bei der Verbindung des Eisens mit dem Protein Apoferritin den Defekt zu suchen. (Es könnte sich z. B. um einen Schaden im Regulator - Gen handeln, wobei ein normalerweise induzierbares Enzym auch ohne Induktor gebildet werden kann, also konstitutiven Charakter erhält (Kühnau⁷⁴)). Für die Annahme eines aktiven Geschehens in der Darmwand sprache auch die Tatsache, daß beim Gesunden bei Sättigung des Organismus i. v. zugeführtes Eisen noch gebunden und transportiert werden kann, während aus dem Darm bereits keine Resorption mehr erfolgt.

Eine weitere Defektmöglichkeit läge bei der Verbindung von Ferritin mit dem spezifischen β_1 Globulin zu Transferrin. Auch an diesem Punkt könnte es sich um einen Enzymdefekt handeln, bei dem z. B. nicht eine Blockierung des normalen Stoffwechselweges sondern eine Freigabe des Weges anzunehmen wäre. Hierfür spräche, daß, wie oben angeführt, im Normalfall nur ca. 40 % des Transferrins mit Eisen gesättigt sind, während im Krankheitsfall das Serum Eisen auf enorme Werte erhöht ist.

Jedoch dürfte auch in diesem Falle des "inborn error of metabolism" oder wie es heute genannt wird der "Molekularkrankheit" dem Biochemiker die endgültige Lösung des Problems vorbehalten bleiben.

III. DER DIABETES MELLITUS DER PRIM. HÄMOCHROMATOSE

Wie bereits oben angeführt, tritt im weiteren Verlauf der Hämochromatose sehr häufig ein Diabetes mellitus auf, der zum Teil durch seine Schwierigkeit bei der Einstellung gekennzeichnet ist (siehe Seite 9 + 10).

Die Frage nun, ob der Diabetes mell. für die Hämochromatose obligatorisch ist, d. h., ob er als Spätsyndrom aufgefaßt werden kann, läßt sich sehr schwer entscheiden, da es Fälle gibt, bei denen kein Diabetes mell. auftritt. Dieser Beobachtung wiederum kann aber deshalb keine absolut schlüssige Beweiskraft zukommen, weil es durchaus möglich ist, daß der Träger der Hämochromatose den Diabetes nicht erlebt hat, oder, durch die verbesserte Therapie, der Verlauf protrahiert wurde.

Die ausführliche Betrachtung der Hämochromatose und ihrer Diabetesfälle zeigt nun, daß die pathognomonischen Ansichten nicht voll übereinstimmen, und daß die vielfach geäußerte Idee, daß das Pankreas besonders betroffen sei dahingehend gedeutet werden muß, daß in jedem Fall schon ein schwerer Krankheitsbefall vorhanden sein muß. Für die Pathogenese wäre nur ein besonders häufiger und starker Befall des Pankreas mit anschließender Pankreascirrhose verwertbar. Dafür liegen jedoch in der Literatur keine ausreichenden Beweise vor. Wenn nun auch von fast allen Autoren angenommen wird, daß es sich auf Grund der zunehmenden Siderinablagerung auch im Pankreas um eine zunehmende Pankreasfibrose, bzw. Cirrhose mit fortlaufender Inselzerstörung und daraus resultierendem Insulinmangeldiabetes handelt, wofür spricht, daß zu Beginn der Erkrankung, gerade auch bei den sekundären Hämochromatosen, noch kein D. m. nachweisbar ist, er mit Fortschreiten der Erkrankung latent vorhanden und nachweisbar wird, und bei weiterer Zunahme der Inselzerstörung und endgültiger Manifestation sich über einen leichten (Sandmeyer-Diab.) zu einem schweren Diabetes entwickelt, so ist, wie bereits oben gesagt, ein absolut sicherer Beweis nicht erbracht. Daß zwischen der Pankreascirrhose und dem klinischen Bild des Diabetes mell. keine sichere Parallelität besteht, ist bekannt, und zwar in dem Sinn, daß auch bei verhältnismäßig geringfügiger Veränderung der Bauchspeicheldrüse ein Diabetes mell. unterschiedlicher Schwere vorliegen kann.

Man könnte vielleicht daran denken, daß die beim Broncediabetes auftretenden Schwankungen für einen noch relativ hohen Glucagonspiegel sprechen würden, wenn, was jedoch nicht sicher bewiesen ist, eine besondere Affinität der β -Zellen für die Eisenablagerung vorhanden wäre.

Für das ganze Problem und die Beurteilung der Pathogenese eines Broncediabetes entscheidend dürfte heute wohl das klinische Bild sein, das sich als sehr wechselvoll darstellt. Leider läßt sich aus den vielen klinischen Beobachtungen in der Literatur keine Regel für den Verlauf des Broncediabetes aufstellen. Man könnte vielleicht denken, daß ein zuerst leichter Broncediabetes in einem gewissen Stadium

der Verbindung mit anderen Organen - wohl in erster Linie der Leber-, eine gewisse Resistenz zeigt, und erst gegen Ende der Krankheit beim Versagen der Leberfunktion wieder eine leichte Verlaufsförmigkeit aufweist. Es ist hier vergleichungsweise an den Verlauf einer Hepatitis oder einer schweren degenerativen Lebererkrankung bei Diabetes mell. zu denken, wo man solche Schwankungen ebenfalls beobachten kann. Bekannt ist ja außerdem, daß bei zunehmender Ausschlaltung der Leber ein Diabetes mell. verschwindet, bzw. hypoglykämische Zustände auftreten.

Als Folge dieser Betrachtung kommt man zu der Ansicht, daß zwar nicht der Beginn, wohl aber der Verlauf des Broncediabetes durch die Leberfunktion beeinflusst ist. Wie stark die Leberfunktion geschädigt sein kann, beweist die Tatsache, daß im Verlauf der Hämochromatosen ein verhältnismäßig hoher Prozentsatz von Lebercarcinom (16 %) beobachtet wird.

Ein Versuch die Insulinempfindlichkeit beim Broncediabetes mit Hilfe der Insulin-Nüchternkurve zu testen (Steigerwaldt) ist nicht nur an der verhältnismäßig viel zu geringen Zahl von Beobachtungen gescheitert, sondern auch daran, daß die Insulinempfindlichkeit auch beim selben Fall wechselnd ausgeprägt war. Mit anderen Worten, kann man fast mit Sicherheit feststellen, daß der Broncediabetes in seinem Gesamtverlauf keinesfalls als reiner Insulinmangeldiabetes bezeichnet werden kann.

Es wäre natürlich möglich, daß eine β -Zellinsuffizienz initial zum Diabetes mell. führt, bewiesen wurde es allerdings noch nicht mit Sicherheit. Denkbar wäre diese Form der Diabetes mell.-Entstehung doch nur dann, wenn die Hämochromatose, bzw. die Pankreasfibrose schon in ein anlagemäßig schwaches Langerhans'sches Gewebe trifft, sodaß also schon ein verhältnismäßig geringer Reiz zur Diabetesauslösung führen könnte. Wobei dann auch wieder an den Fall mit verhältnismäßig geringem pathologischen Substrat zu denken wäre.

Wenn wir das Pankreas immer wieder, trotz aller Zweifel, in den Mittelpunkt bei der Manifestation des Broncediabetes stellen, so doch nur deshalb, weil auch die moderne Auffassung dieser Kohlehydratstoffwechselstörung immer wieder das minderwertige Langerhans'sche Gewebe in den Mittelpunkt der Pathogenese stellt und ein anderer Weg der Diabetesentstehung eigentlich nicht, oder doch nur sehr schwer denkbar ist.

Man wird deshalb beim Studium des Broncediabetes fordern müssen, daß in jedem Fall nach einer diabetischen Erbanlage gefahndet wird. Soweit dies geschehen ist, ist das Ergebnis aber nicht verwertbar, da ja das Fehlen einer solchen Erbanlage, nach den umfangreichen Erfahrungen beim Diabetes mell. selbst, nichts zu besagen hat. Man ist sich heute darüber im Klaren, daß wohl in 90 - 100 % aller Diabetes mell. Fälle eine Minusvariante der β -Zellen vorliegt. Man kann die Anlage aber doch nur in bestenfalls 30 - 35 % der Fälle nachweisen (Steigerwaldt⁷⁵, Bertram⁷⁶). Die moderne Entwicklung der Diabetesforschung hat nun gezeigt, daß

ein Diabetes mell. in seinem Verlauf verschiedene Stadien der Insulinempfindlichkeit aufweisen kann (Steigerwaldt⁷⁷). Die Entdeckung der Sulfonylharnstoffprodukte als antidiabetische Mittel haben gezeigt, daß nicht nur der Insulinmangel, sondern auch die gehinderte Insulinwirkung eine entscheidende Rolle spielt. Man denkt hier besonders an gestörte Diffusionsvorgänge, sei es ein erschwertes Austreten des in der Zelle vorgebildeten Insulins durch die Membran der β -Zellen (Bender⁷⁸), oder aber an eine gehinderte Passage des Insulins in die Zellen seiner Wirksamkeit. Nun ließe sich für den Broncediabetes die Schlußfolgerung ziehen, daß durch die Hämochromatose Störungen in dem Bereich der Zellmembranen vorliegen, also daß dadurch vielleicht das Bild eines sogenannten Insulinhemmungsdiabetes entsteht (Steigerwaldt und Wiedenbauer⁷⁹).

In diesem Zusammenhang ist der Bericht von amerikanischen Autoren (Koenig, Weiger u. Sowinsky⁸⁰) nicht uninteressant, die einen Fall von primärer Hämochromatose, Lebercirrhose und insulinresistentem Diabetes mell. bei hoher Gamma-Globulinaemie beschreiben, bei dem sie in Abhängigkeit von der Höhe der Gamma-Globulinaemie eine schlechte bzw. verbesserte Stoffwechsellage beobachten konnten. Nach Verabreichung von ACTH beobachteten sie eine Senkung der Gamma-Globulinaemie und Besserung der Insulinempfindlichkeit.

Als weiterer, allerdings noch reichlich unbekannter Faktor, sei hier an die Bedeutung der Serum-Eiweißkörper erinnert, die vielleicht im Zusammenhang mit der Frage des freien und gebundenen Insulins eine Rolle beim Broncediabetes spielen könnten.

Eine nicht zu beweisende Hypothese ist es, wenn man daran denkt, daß es zu einem plötzlichen Überwiegen der hypophysären Steuerung und somit zu einem Überschneiden der Diabetestypen käme. Dieser Gedanke sei nur deshalb ausgesprochen, weil man beim Diabetes mell. zwangsläufig auch an die Hypophyse, bzw. Nebennierenrinde denkt, wenn es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Insulinresistenz kommt. Es bleibt hier nur die Frage offen, warum und auf welche Art dieses Überwiegen zustande kommen könnte. Das Beobachtungsmaterial wie es auch im ersten Teil der Arbeit gebracht wurde, ist leider viel zu ungenügend, um hierzu irgendwelche Aussagen machen zu können. Auch von den übrigen Organen der inneren Sekretion sind keine besonders auffälligen Befunde beschrieben worden.

Zudem widerstrebt es einem heute die Situation auch beim Broncediabetes nach rein anatomischen Gesichtspunkten zu beurteilen. Sicher sind die histologischen Veränderungen an den Organen mehr oder weniger bedeutungsvoll für das Stoffwechselgeschehen, aber mit einem gewissen Recht sucht man heute doch immer wieder nach der funktionellen Störung selbst. Hier könnte also der Eiweißstoffwechsel, weniger vielleicht der Fettstoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielen, worauf oben bereits hingewiesen wurde. Aber auch an den Mineralstoffwechsel ist zu denken und die Frage aufzuwerfen, ob neben dem mechanischen Reiz des Eisens

auf die Zelle und ihre Funktion, nicht auch noch die Relation zu anderen Mineralstoffen (Mg, Cu, u. a.) eine erhebliche Rolle spielen könnte.

Mit Sicherheit angenommen werden darf wohl auf jeden Fall, daß ein so universeller Eisenbefall des Gesamtorganismus nicht ohne Folgen auf die Funktionen bleiben kann.

Zusammenfassend nochmals zu der Frage, wie kann man sich heute den Broncediabetes in seiner Ätiologie und Pathogenese vorstellen: Sicher ist eines, daß das genaue Studium der Hämochromatose selbst im Vordergrund stehen muß, und daß sie primäre Voraussetzung für den in ihrem Verlauf auftretenden Diabetes mell. ist. Die Idee, daß es sich um zwei nebeneinander hergehende erbbedingte Störungen handelt, ist sicher im Bereich der Möglichkeit, aber doch wohl sehr unwahrscheinlich. Ein primärer genetischer Zusammenhang dürfte nicht bestehen, da es sonst sehr auffallend wäre, daß der Diabetes mell. immer erst im Endstadium der Erkrankung auftritt.

Entscheidend für die endgültige Aufklärung der Ursache des Broncediabetes wäre die Feststellung, ob bei der Hämochromatose der Diabetes ein obligates Ereignis ist, d. h., ob in jedem Fall eine diabetische Störung auftreten muß. Die angeführten Literaturangaben schwanken nun aber sehr stark und lassen deshalb im Stich. Während Sheldon etwa in 80 % der Fälle einen Broncediabetes bei der Hämochromatose angibt, sprechen Markoff und Kaiser⁴³ nur von 20 - 50 %. Im ersten Fall ließe sich wohl folgern, daß die Diabetes - freien Fälle (= 20 %) ihre Manifestation der Störung nicht erlebt haben. Im zweiten Fall allerdings kann man das nicht annehmen, da hierzu der Anteil der diabetesfreien Hämochromatosekranken viel zu hoch liegt. Möglicherweise muß bei diesen modernen Angaben sowohl die frühzeitige Erfassung der Krankheit, in einem Stadium, in dem noch kein Diabetes mell. nachweisbar ist, wie auch der durch die heutige Therapie protrahierte Verlauf und die damit seltenere Diabetesmanifestation berücksichtigt werden.

Wenn vorhin davon gesprochen wurde, daß ein primär genetischer Zusammenhang nicht besteht, so dürfte diese Behauptung wohl berechtigt sein, besonders dann, wenn man annimmt, daß nur 20 - 50 % der Hämochromatosekranken einen Diabetes mell. bekommen. Man könnte hier folgern, daß zwar der Broncediabeteskranke mit einer Unterentwicklung des Langerhans'schen Gewebes und mit der Stoffwechselanomalie in Bezug auf die Eisenablagerung geboren wird, und daß bei der Hämochromatose dieser Prädiabetes erst dann in das Stadium der Latenz, bzw. der Manifestation eintritt, wenn durch die lange Dauer der Eisenstoffwechselstörung ein für die diabetische Störung auslösender Reiz gesetzt wird. Unbefriedigend bleibt daher die Angabe von Sheldon, die hierbei nicht ganz erklärt werden kann. Zurückkehrend zu den zusammenfassenden Beobachtungen über Ätiologie und Pathogenese des Broncediabetes, erscheint es, wie bereits oben gesagt, weitgehend unwahrscheinlich, daß man die rein mechanische Schädigung durch Eiseneinlagerung in die Bauchspeicheldrüse als seine ursächliche Voraussetzung bezeichnen

muß. Wenn eine solche Schlußfolgerung richtig wäre, müßte beim Broncediabetes in jedem Fall eine erhebliche Veränderung des Pankreasgewebes gefunden werden, was jedoch nicht immer der Fall zu sein scheint. Man könnte also die Manifestation des Diabetes bei der H-chr. so erklären, daß es durch die z. T. jahrzehntelang bestehende Abweichung im Eisenstoffwechsel zu einer Verschiebung der endokrinen Gleichgewichtszustände, vielleicht auch der Diffusionsvorgänge durch bestimmte Zellmembranen gekommen ist, sodaß der normale Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels eventuell überhaupt nicht mehr gewährleistet ist. Diese Darstellung kann, da sie nicht in allen Punkten beweisbar ist, lediglich die Bedeutung einer Arbeitshypothese haben, und mit dazu anregen, daß mehr denn je beim Broncediabetes dem Stoffwechselgeschehen Beachtung geschenkt wird, ohne deshalb jedoch die Wichtigkeit der pathologisch - anatomischen Untersuchungen leugnen zu wollen.

Auch wenn man den Verlauf eines Broncediabetes überblickt, so ist sein wechselvolles Bild ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit des oben Gesagten, nämlich daß es sich hierbei um ein kompliziertes Krankheitsbild handelt, bei dem wohl in erster Linie der anatomische und funktionelle Zustand der Leber die bestimmende Rolle spielen dürfte. Die immer wieder auftretenden Hypoglykämieen, die jedoch nicht in jedem Fall beobachtet werden, muß man dann wohl als hepatogen auffassen, oder daran denken, daß sie durch irgendwelche humoral ausgelösten Kompensationsversuche des Organismus von einer kurz dauernden vermehrten Glucose- oder Adrenalinausschüttung herrühren.

So bleibt der Broncediabetes also ein noch weitgehend ungelöstes Problem und es wäre zu wünschen, daß durch intensivere klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen hier weiteres Material zur Klärung dieses interessanten Krankheitsbildes beigebracht würde.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde versucht, nach eingehender Untersuchung der Hämochromatose, die Entstehung und den Verlauf des Broncediabetes klar zu stellen. Dieser Versuch hat zu keinem sicher beweisbaren Ergebnis geführt, d. h., unsere Auffassung vom Broncediabetes konnte nicht endgültig klar gestellt werden. Im Sinne einer Arbeitshypothese wurde die Idee diskutiert, daß bei der H-chr. neben der Eisenstoffwechselstörung unabhängig eine Anlage für Diabetes mell. im Sinne eines Prädiabetes gegeben sein könnte, und daß erst nach langem Bestehen der Hämochromatose diese zur Auslösung einer Kohlehydratstoffwechselstörung führt. Danach käme der H-chr. nicht eine ursächliche, sondern eine auslösende Rolle im Gesamtkrankheitsbild zu.

Es wird dabei besonders darauf hingewiesen, daß für das Verständnis der Entstehung des Broncediabetes mit Sicherheit der alleinige histologische Befund der Bauchspeicheldrüse nicht entscheidend ist. Der Broncediabetes wird auf Grund der hier angestellten Überlegungen als ein komplexes Geschehen betrachtet, bei dem pathologisch-anatomische Veränderungen ebenso wie Funktionsstörungen durch endokrine Dysregulationen eine Rolle spielen. Diese Auffassung führt auch zur Klärung und zum Verständnis des wechselnden Verlaufes des Broncediabetes.

LITERATURANGABEN

- 1 : Trousseau, Clinique Médicale de l'Hotel de Dieu, Paris, II. Aufl. (1865)
- 2 : Troisier, Bull. Soc. anat. Paris 46, 231, (1871)
- 3 : Bicaire, H. , Hanot et Chauffard, Revue Médecine, Paris, 2, 385. (1882)
- 4 : Hanot, V. , Cirrhose hypertrophique avec Ictère chronique, Rueff et. C. , Paris (1892)
- 5 : v. Recklinghausen, 62. Vers. dtsh. Naturf. u. Ärzte, S.324 Heidelberg (1889)
- 6 : Eppinger, H. , Die Leberkrankheiten, Springer Verlag, Wien (1937)
- 7 : Sheldon, J. H. , Hemochromatosis, London, Oxford University Press (1935)
- 8 : Heilmeyer, L. u. F. Wöhler, Deutsche med. Wochenschrift 87, Nr. 52 S. 2661-2667
- 9 : Frisch, A. V. , Arch. inn. Med. 4 (1922) 149
- 10 : Wegener, H. , Z. klin. Med. 107 (1928) 1113
- 11 : Boulin, R. , Bamberger, Piette et Demanche, Semaine Hôp. 3153 (1953)
- 12 : Harvier, P. , J. di Mattéo, R. Deuil, Paris méd. 37 (1947) 79
- 13 : Finch, S. C. , C. A. Finch: Medicine (Baltimore) 34 (1955) 381-420
- 14 : Debré, Dreyfus u. Schapira: Mod. Probleme d. Pädiatrie, Bd. III, S. 209, (1958)
- 15 : Heilmeyer, L. , W. Keiderling, F. Wöhler: Klin. Wschr. 35 (1957) 690
- 16 : Kalk, H. , Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 329
- 17 : Rogers jr., W. , Amer. J. Med. Sci. 220, 530 (1950)
- 18 : Laferre, M. , Nun, Aubry, Bull. Soc. Méd. Hôp. , Paris 71 (1944)
- 19 : Lawrence, R. D. , Lancet 1949/I, 736
- 20 : Löhr, K. , H. Reinwein, Dtsch. Arch. klin. Med. 200 (1952), 53
- 21 : Posternak, J. M. , Thèse de Genève, (1942)
- 22 : Kalk, H.
- 23 : Riisaaamen, H. , Klin. Wschr. 37, (1959), 621

- 24 : Wesley, et al. : Krankheiten der Leber und Gallenwege in: Arch. mal. app. digest. 50 (1961) 745
- 25 a : Gillmann, I. u. T. Gillmann: Gastroenterology 8, 19 (1947)
- 25 b : Gillmann, I. u. T. Gillmann: Perspective in Human Malnutrition, N. Y., Grune + Stratton (1951)
- 26 : Wepler, W., u. K. Opitz: Zbl. allg. Path. path Anatomie 97, 382 (1958)
- 27 : Kalk, H. + E. Wildhirt: Die Krankheiten der Leber, Urban u. Schwarzenberg, (1958); In: Klinik d. Gegenwart Bd. VII
- 28 : Moeschlin, S. u. U. Schindler: Pharmakotherapie, Bd. 1, 199 (1962) J. F. Lehmanns Verlag, München
- 29 : Hess, W. : Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas
- 30 : Aufderheide, A. C., H. L. Horns, R. J. Goldish: Blood, 8 (1953) 824
- 31 : Block, M. et al. : J. Lab. clin. Med. 40 (1952) 781
- 32 : Bousser, J., G. Péan: Ann. Med. 56 (1955) 5
- 33 : Brasseur, L. : Acta clin. belg. 12 (1957) 205
- 34 : Cottier, H. : Schweiz. med. Wschr. 82 (1952) 873
- 35 : May, C. P. : N. Y. St. J. Med. 57 (18), 3003 (1957)
- 36 : Morris, R. P., F. J. Mc Ewen: J. Amer. med. Ass. 143 (1950) 740
- 37 : Platzer, R. F. et al.: Acta haemat. Basel 14 (1955), 185
- 38 : Schwartz, S. O., S. A. Blumenthal: J. Lab. clin. Med. 32 (1947) 1428
- 39 : Tucker, St. G. H., Jr., Moss, L. F. and Williams, J. P. : Hemochromatosis with death from heart failure, Am. Heart J. 35 (1948) 993
- 40 : Swan, W. G. A., Dewar, H. A. : Brit. Heart J. 14, 117 (1952)
- 41 : Levin, E. B. u. Golum, A. : Am. Heart J. 45, 227 (1953)
- 42 : Wildhirt, E. : Der Internist 3 (1962) 32-34
- 43 : Markoff, N. u. E. Kauser: Krankheiten der Leber und Gallenwege in der Praxis; S. 146, Zürich
- 44 : Hudson, J. R. : Brit. J. Ophth. 37; 242-46 (1953)
- 45 : Marble, A. u. J. Steinke: Medizinische No. 1 (1959) p. 19-23
- 46 : Becker, D. u. M. Miller: Journ. of Med., Volume 263, Number 8 (1960)

- 47 : Brunner, Frick, Hitzig, M. H. , Stauffer: Familiäre Haemochromatose, Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) 1205
- 48 : Wöhler, F. : Med. Klin. 57, 32, 1370 - 1376 (1962)
- 49 : Mirouze, J. , C. Mion, Y. Schmouker, K. Kostich (Montpellier, Fr.) Bull. Soc. méd. Hop. Paris 114, 5, 415-424 (1963)
- 50 : Moeschlin, S. et al. : (Gespräch am runden Tisch) "Erfahrungen mit Desferrioxamin bei path. Eisenablagerungen". Schweiz. med. Wschr. 92, Nr. 42, 1295-1306 (1962)
- 51 : Labhart, A. : Klinik d. inn. Sekretion (1957)
- 52 : Zimmermann, H. J. et al. : Arch. Int. Med. 107 (1961) 494
- 53 : Saphir, O. : Spez. Path. Bd. I
- 54 : Keschner, H. W. : South. Med. J. , 44: 927 (1951)
- 55 : Dennig, H. : Lehrbuch d. inn. Medizin
- 56 : Hedinger, Chr. : Helvet. med. Acta Suppl. 32 zu 20 (1953)
- 57 : Stauffer, M. H. et al. : Gastroenterology 27, 31-44 (1954)
- 58 : Balfour, W. M. et al. : J. exp. Med. 76, 15 (1942)
- 59 : Granick, S. : Bull. N. Y. Acad. Med. 25, 403 (1949)
- 60 : Davis, W. D. +. W. R. Arrowsmith: J. Lab. clin. Med. 39, 526 (1952)
- 61 : Kalk, H. , A. Borchers u. E. Wildhirt: Med. Klin. 53, 688 (1953)
- 62 : Kreyden, R. : Diagn. , Pathogenese u. Therapie der Siderophilie. Inaug. Diss. Göttingen (1961)
- 63 : Bickel, H. , E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, V. Prelog, E. Vischer, A. Wettstein u. H. Zähler: Experientia 16, 129 (1960)
- 64 : Moeschlin, S. u. a. : Gespräch am runden Tisch, Schweiz. med. Wschr. Nr. 42, 1295 - 1306 (1962)
- 65 : Nielsen, J. B. : Acta med. Scand. 173, 4, 499-504 (1963)
- 66 : Friscauf, H. u. H. Schnack: Wien. klin. Wschr. 74, 46, 804-806, (1962)
- 67 : Angelino, P. F. , G. Vacca: Minerva med. (It.) 54, 49, 1849-1854 (1963)
- 68 : Leuthardt, F. : Lehrbuch der physiol. Chemie
- 69 : Whipple, G. H. : J. Am. med. Ass. 104, 791 (1935)

- 70 : Vahlquist, B. : Lehrbuch d. Pädiatrie von G. Fanconi + Wallgren
- 71 : Laufberger: Bull. Soc. Chim. Biol. 19, 1575 (1937)
- 72 : Kalk, H. u. E. Wildhirt: Lehrbuch u. Atlas d. Laparoskopie und Leberpunktion, Thieme Verl. Stuttgart (1962)
- 73 : Kalk, H. : Cirrhose und Narbenleber
- 74 : Kühnau, J. : Der Internist, 4, Heft 9, 337 - 353 (1963)
- 75 : Steigerwaldt, F. : s. u.
- 76 : Bertram, F. : Die Zuckerkrankheit, Thieme Verl. Stuttgart (1947)
- 77 : Steigerwaldt, F. : Der Internist, 1. Jahrgang, Heft 7 (1960) S. 314
- 78 : Bänder: Dtsch. med. Wschr. 84, 996 (1959)
- 79 : Steigerwaldt, F. u. Wiedenbauer, A. : Med. Monatsschrift, Heft 11. S. 718 (1957)
- 80 : Koenig, V. L., R. W. Weiger, R. Sowinsky: Journ. Lab. Clin. Med. 47, 862-868 (1956)

LEBENS LAUF

Als Tochter des Dr. jur. Helmut Spring und seiner Frau Elisabeth, geb. Jaenicke, wurde ich am 16. 5. 1932 in Stuttgart geboren.

Die Volksschule besuchte ich zunächst in Berlin, später in Bamberg, die höhere Schule in Bamberg und abschließend - mit Abitur 1952 - in Neustadt an der Weinstraße.

Mein Studium begann ich in Tübingen, es folgte ein Semester an der Universität in Marburg, anschließend kehrte ich nach Tübingen zurück, wo ich bis 1957 blieb. Die letzten zwei Semester studierte ich an der Universität in München und beendete dort am 1. 12. 1958 mein Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich, - abgesehen von der 4-monatigen, gynäkologischen Ausbildung in einer Privatklinik -, im Städtischen Krankenhaus München - Oberföhring, in dessen medizinische Abteilung ich nach Abschluß der Med. -Ass. -Zeit als Assistenzarzt übernommen wurde.

Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 15. Jan. 1961. Mein Ziel ist die Ausbildung zum Facharzt der inneren Medizin.

